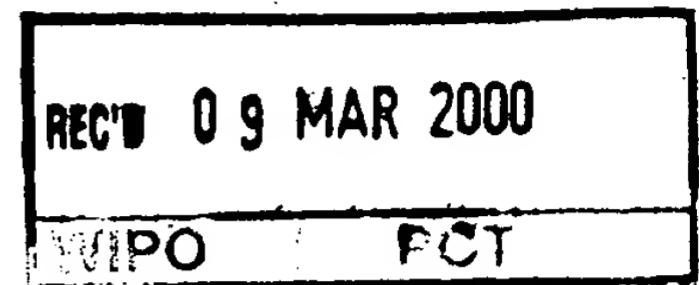




MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

EPO/BO

4



INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 000176

EPO - DEPT

- 9. 02. 2000



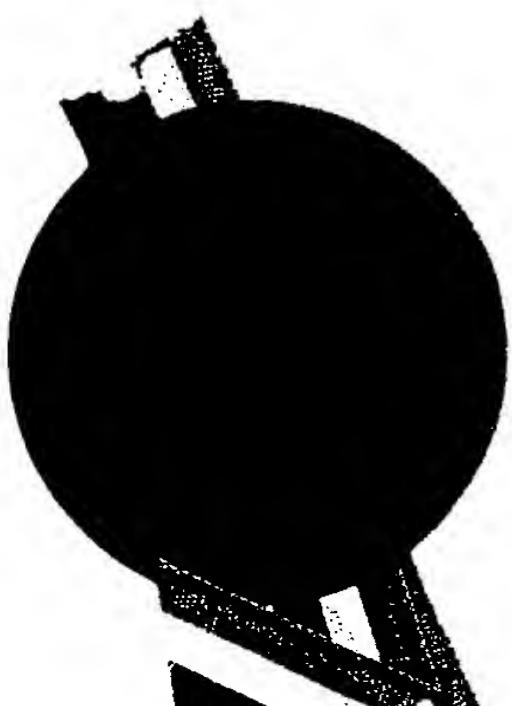
*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accleso processo verbale di deposito*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

IL PRIMO DIRIGENTE
(ing. Antonio Roncacci)



012073/11

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

1199A000 26

REG. A

DATA DI DEPOSITO

1/01/1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASIO

1/1/1999

D. TITOLO

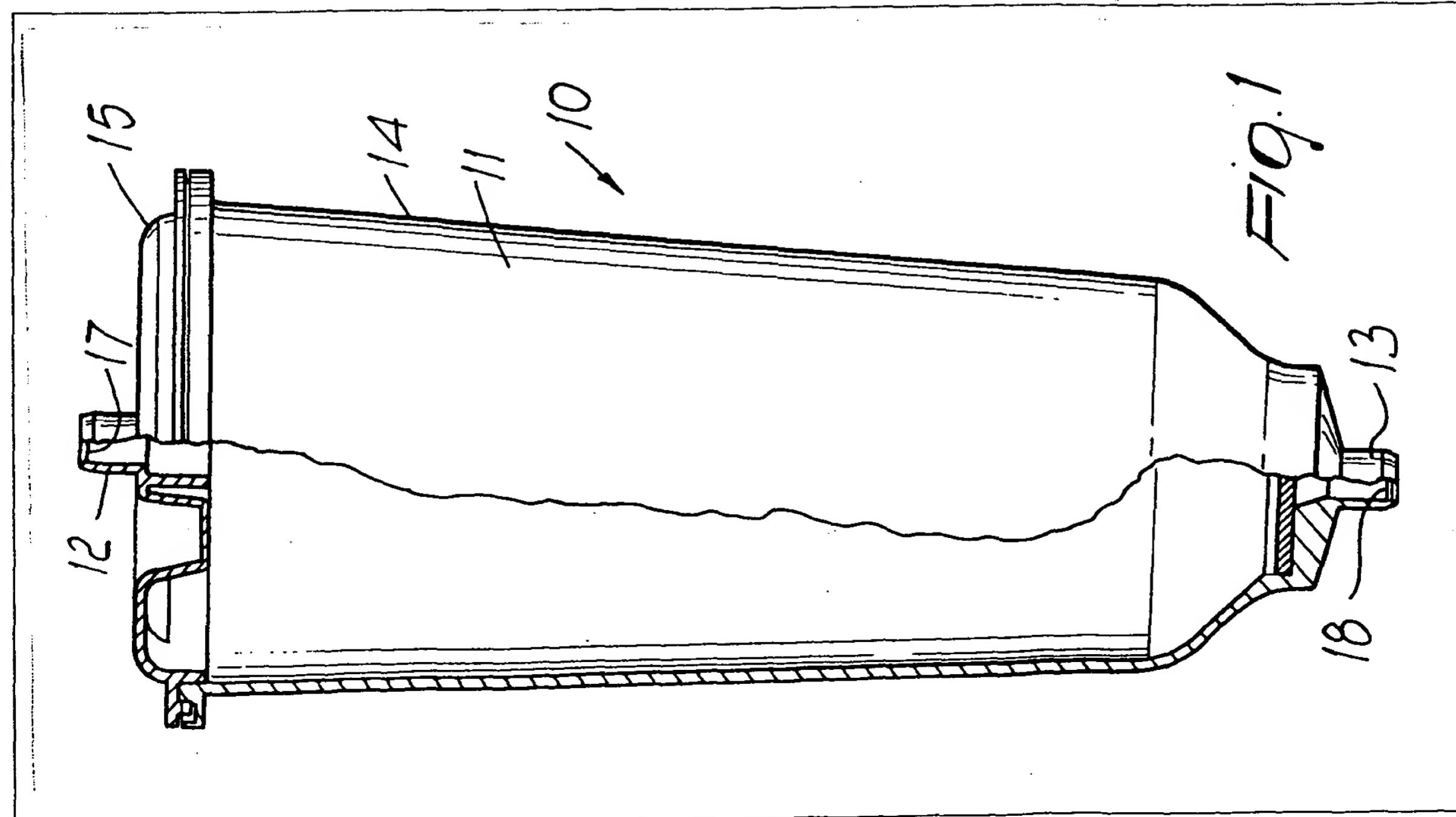
CARTUCCIA PER DIALISI CONTENENTE BICARBONATO DI SODIO.

L. RIASSUNTO

Si fornisce una cartuccia contenente bicarbonato di sodio in forma solida. La cartuccia può essere utilizzata in una macchina per emodialisi per produrre continuamente una soluzione tampone, che viene miscelata con un'altra soluzione per produrre una soluzione per dialisi. La cartuccia contiene inoltre un acido solido o anidride acida o biossido di carbonio gassoso. Si è trovato che ciò supera i problemi provocati da un pH temporaneo elevato nella soluzione di dialisi durante i primi stadi di un'operazione di dialisi.



M. DISEGNO





BIEFFE MEDITAL, S.p.A.,

MI99A000176

con sede a Grosotto (Sondrio)

DESCRIZIONE

29 GEN. 1999

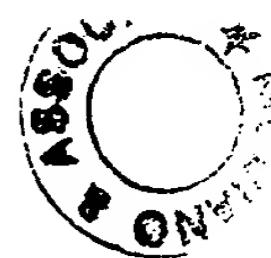
La presente invenzione riguarda cartucce per dialisi contenenti bicarbonato di sodio solido.

E' noto da lungo tempo utilizzare cartucce che contengono farmaci, o altre sostanze, in forma solida e far passare acqua o una soluzione attraverso la cartuccia per sciogliere la sostanza solida in modo continuo, ad esempio per la somministrazione continua ad un paziente.

Esempi sono WO-A-86/03417 e US-A-4432756.

E' anche noto, come descritto in EP-A-0278100 fornire bicarbonato di sodio in forma solida da utilizzare come tampone nell'emodialisi. Il bicarbonato di sodio viene conservato separatamente dal resto di una soluzione per dialisi, che contiene ioni calcio e ioni magnesio, per impedire la precipitazione di carbonato di calcio e magnesio. Una cartuccia di polvere di bicarbonato di sodio viene inserita in una macchina per emodialisi ed acqua viene fatta passare attraverso la cartuccia. La polvere viene gradualmente disiolta in modo tale da produrre continuamente una soluzione di bicarbonato di sodio. La soluzione viene fatta scorrere continuamente attraverso la macchina, miscelandola con il resto della soluzione di dialisi in linea a monte del dializzatore. Cioè vi è quindi solamente un breve tempo di permanenza nella macchina dopo la miscelazione, cosicchè viene evitato il problema della precipitazione di carbonati di calcio e magnesio.

Tuttavia si verifica un problema con tali cartucce. Il pH della solu-

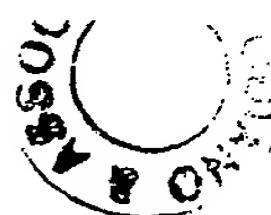


zione di dialisi miscelata viene controllata a monte del dializzatore. Se il pH cade fuori da un dato intervallo allora viene fatto scattare un allarme. Si è trovato che ciò si verifica spesso durante i primi venti minuti di flusso quando la macchina viene allestita per il funzionamento. Dopo questo periodo, non si incontrano problemi. Ciò provoca una sostanziale scomodità per il personale che fa funzionare le macchine per emodialisi, poichè il problema deve essere esaminato e la macchina ri-impostata ogni volta che scatta l'allarme.

Gli inventori hanno trovato che il problema è provocato probabilmente dalla contaminazione della polvere di bicarbonato di sodio con una piccola quantità di carbonato di sodio. Il bicarbonato è meno solubile del carbonato, cosicchè un pH elevato viene provocato dalla dissoluzione del carbonato nei primi stadi. Una volta sciolto il carbonato, il problema scompare. E' tuttavia difficile e costoso produrre una polvere di bicarbonato di sodio che non sia contaminata con carbonato di sodio.

Una possibile soluzione al problema una volta capito che la precipitazione di carbonato di sodio era la causa, sarebbe di introdurre un'ulteriore linea a monte del dispositivo di monitoraggio del pH per aggiungere soluzione acida diluita alla soluzione di dialisi durante i primi venti minuti di utilizzo della cartuccia. Ciò potrebbe essere effettuato a monte o a valle della cartuccia. Tuttavia questo implica una modifica della soluzione per dialisi, l'impiego di un'ulteriore soluzione e ulteriore controllo operativo.

Gli inventori hanno trovato che il problema può essere risolto in modo relativamente semplice modificando il contenuto della cartuccia.



La presente invenzione riguarda una cartuccia avente un ingresso sigillato apribile e un'uscita sigillata apribile, per la connessione in linea in una macchina per emodialisi per il passaggio di acqua, o di una soluzione attraverso la cartuccia, la cartuccia contenendo bicarbonato di sodio in forma solida.

In conformità con l'invenzione, la cartuccia contiene in aggiunta un acido o anidride acida in forma solida, oppure biossido di carbonio gassoso.

Quando la cartuccia viene montata in una macchina per emodialisi e acqua viene fatta passare attraverso la cartuccia, l'acido o anidride acida (compreso biossido di carbonio) viene gradualmente sciolta, diminuendo il pH della soluzione risultante così da contrastare un eventuale aumento temporaneo di pH provocato dalla contaminazione con carbonato di sodio.

La quantità di acido o anidride acida fornita è preferibilmente predeterminata, cosicchè viene lisciviata via dalla cartuccia durante i primi 10-30 minuti, cioè durante il periodo in cui è probabile che il carbonato di sodio venga lisciviato via dalla cartuccia.

Alla cartuccia si può aggiungere biossido di carbonio, durante la fabbricazione, in forma solida, cioè come ghiaccio secco, prima di sigillare la cartuccia.

Gli acidi che possono essere usati in forma solida possono essere acidi organici, ad esempio acido citrico, acido tartarico, l'acido citrico essendo preferito per accettabilità clinica.

La cartuccia può contenere almeno 0,2 g di acido, o di anidride acida ogni 1000 g di bicarbonato di sodio; preferibilmente almeno 0,5 g per 1000



g e in modo altamente preferibile almeno 1 g per 1000 g. La forma di realizzazione preferita contiene 2,7 g per 1000 g.

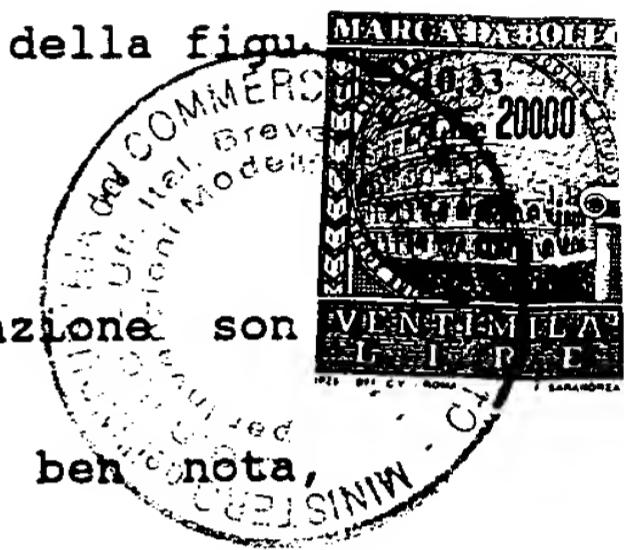
L'invenzione sarà descritta con riferimento ai disegni acclusi, in cui:

la figura 1 è una vista in alzato laterale di una cartuccia secondo l'invenzione mostrata parzialmente in sezione trasversale; e
la figura 2 è un'illustrazione schematica della cartuccia della figura 1 collegata in una macchina per emodialisi.

Le forme di realizzazione attualmente preferite dell'invenzione sono ora descritte. La costruzione delle macchine per emodialisi è ben nota, come lo è la costruzione di una cartuccia di bicarbonato di sodio da utilizzare in una macchina per emodialisi. La macchina e la cartuccia non sono quindi descritte in dettaglio. La cartuccia può essere del tipo venduto con il marchio EASYCART da Bieffe Medital S.p.A., Italia.

La cartuccia 10 comprende un corpo 14 chiuso da un coperchio 15 e che definisce una camera 11. Il corpo e il coperchio sono stampati ad iniezione di polipropilene. La camera 11 contiene bicarbonato di sodio in forma granulare, cristallina, sebbene siano possibili altre forme solide. Il coperchio 15 viene sigillato al corpo 14 mediante saldatura ultrasonica. Il coperchio 15 ha un ingresso 12 e il corpo ha un'uscita 13 entrambe chiuse sigillate nello stato come stampate, mediante membrane integrali 17, 18 rispettivamente.

La cartuccia 10 è collegata in linea in una prima linea o conduttura 20 per ricevere acqua deionizzata in corrispondenza di 21 e fornire soluzione di bicarbonato di sodio ad una linea principale 22 in corrispondenza



1005

di 23. Le membrane 17, 18 sono preforate durante il serraggio della cartuccia nella macchina, mediante mezzi di perforazione forniti sulla macchina. La linea principale 22 riceve inoltre acqua deionizzata in corrispondenza di 24. Un contenitore 30, che contiene una soluzione di altri ingredienti di una soluzione di dialisi è collegata alla linea principale 22 mediante una seconda linea 25 in corrispondenza di 26. Una soluzione di dialisi finale è formata in corrispondenza del punto 26 e la linea principale 22 alimenta questo ad un dializzatore 40. Un rivelatore di pH 50 è collegato alla linea o conduttura principale 22 a valle del punto 26 e a monte del dializzatore. Il rivelatore è collegato con un sistema di controllo (non mostrato) che produce un allarme, se viene superato un pH fuori da un intervallo predeterminato. Questo intervallo è solitamente 6,8-7,9. Il pH può essere controllato mediante altri mezzi come ad esempio misura della condutività.

La soluzione nel contenitore 30 può contenere uno qualsiasi dei componenti solitamente forniti in una soluzione per dialisi, come ad esempio cloruro di calcio e magnesio, cloruro di sodio e un agente osmotico quale destrosio.

In conformità con la presente invenzione, la cartuccia contiene in aggiunta al bicarbonato di sodio, un acido o anidride acida in forma solida, oppure biossido di carbonio gassoso così da evitare eventuale contaminazione da carbonato di sodio che provochi un aumento temporaneo del pH della soluzione di dialisi ad un grado sufficiente a superare la soglia predeterminata e a far scattare un allarme.

La forma di realizzazione preferita di una cartuccia contiene 750 g



di bicarbonato di sodio e 2 g di acido citrico, entrambi in forma granulare cristallina. Un rapporto ponderale analogo potrebbe essere utilizzato con quantità differenti di bicarbonato di sodio.

Alternative all'acido citrico sono preferibilmente previste nel medesimo rapporto ponderale.

Prove sono state condotte utilizzando cartucce contenenti 750 g di bicarbonato di sodio e acido citrico, acido tartarico o biossido di carbonio (aggiunto come ghiaccio secco) rispettivamente. Questi sono stati confrontati con cartucce analoghe alle quali non era stato aggiunto acido o biossido di carbonio.

Le prove sono state condotte facendo funzionare una macchina per emodialisi Integra (marchio di fabbrica) utilizzando le varie cartucce. Si sono annotate quali cartucce producevano un segnale di allarme, a causa del pH della soluzione miscelata per dialisi che cadeva al di fuori di un intervallo predeterminato. Il pH massimo effettivo di ciascuna soluzione è stato pure registrato. Soluzioni "acide", cioè le soluzioni che portano gli altri componenti della soluzione per dialisi, erano soluzioni standard prodotte da Gambro. In ogni caso, il pH dell'acqua fornita era 6,1. I risultati sono mostrati nelle seguenti tabelle. Vi sono stati numerosi falsi allarmi con cartucce di riferimento, ma nessun falso allarme con le cartucce secondo l'invenzione.

Tabella 1

Questa mostra i risultati ottenuti utilizzando le cartucce di riferimento, che contenevano 750 g di bicarbonato di sodio e niente acido o biossido di carbonio aggiunti.



Campione No.	pH massimo della soluzione per dialisi	Allarme
		Sì/No
1	7,9	No
2	7,8	No
3	8	Sì
4	8,1	Sì
5	7,9	No
6	8	Sì
7	8,2	Sì
8	8	Sì
9	7,4	No
10	7,4	No

Tabella 2

Questa mostra i risultati ottenuti utilizzando le cartucce secondo l'invenzione, che contenevano 2 g di acido citrico e 750 g di bicarbonato di sodio.

Campione No.	pH massimo della soluzione per dialisi	Allarme
		Sì/No
11	7,5	No
12	7,5	No
13	7,5	No
14	7,5	No
15	7,4	No
16	7,4	No
17	7,4	No
18	7,4	No
19	7,4	No
20	7,4	No
21	7,4	No

Tabella 3

Questa mostra i risultati ottenuti utilizzando le cartucce secondo



l'invenzione che contenevano 0,5 g o 1 g di biossido di carbonio (ghiaccio secco) e 750 g di bicarbonato di sodio.

Campione No.	Quantità di CO ₂ (g)	pH massimo della so- luzione per dialisi	Allarme Sì/No
22	0,5	7,5	No
23	1,0	7,3	No
24	0,5	7,5	No
25	1,0	7,3	No
26	1,0	7,3	No

Tabella 4

Questa mostra i risultati ottenuti utilizzando cartucce secondo l'invenzione, che contenevano 1 g di acido tartarico e 750 g di bicarbonato di sodio.

Campione No.	pH massimo della so- luzione per dialisi	Allarme Sì/No
27	7,5	No
28	7,5	No

Altre prove sono state condotte utilizzando diverse soluzioni "acide" e acqua con pH diverso. In ciascun caso, una cartuccia secondo l'invenzione non provocava allarme per pH alto o basso.

* * * * *

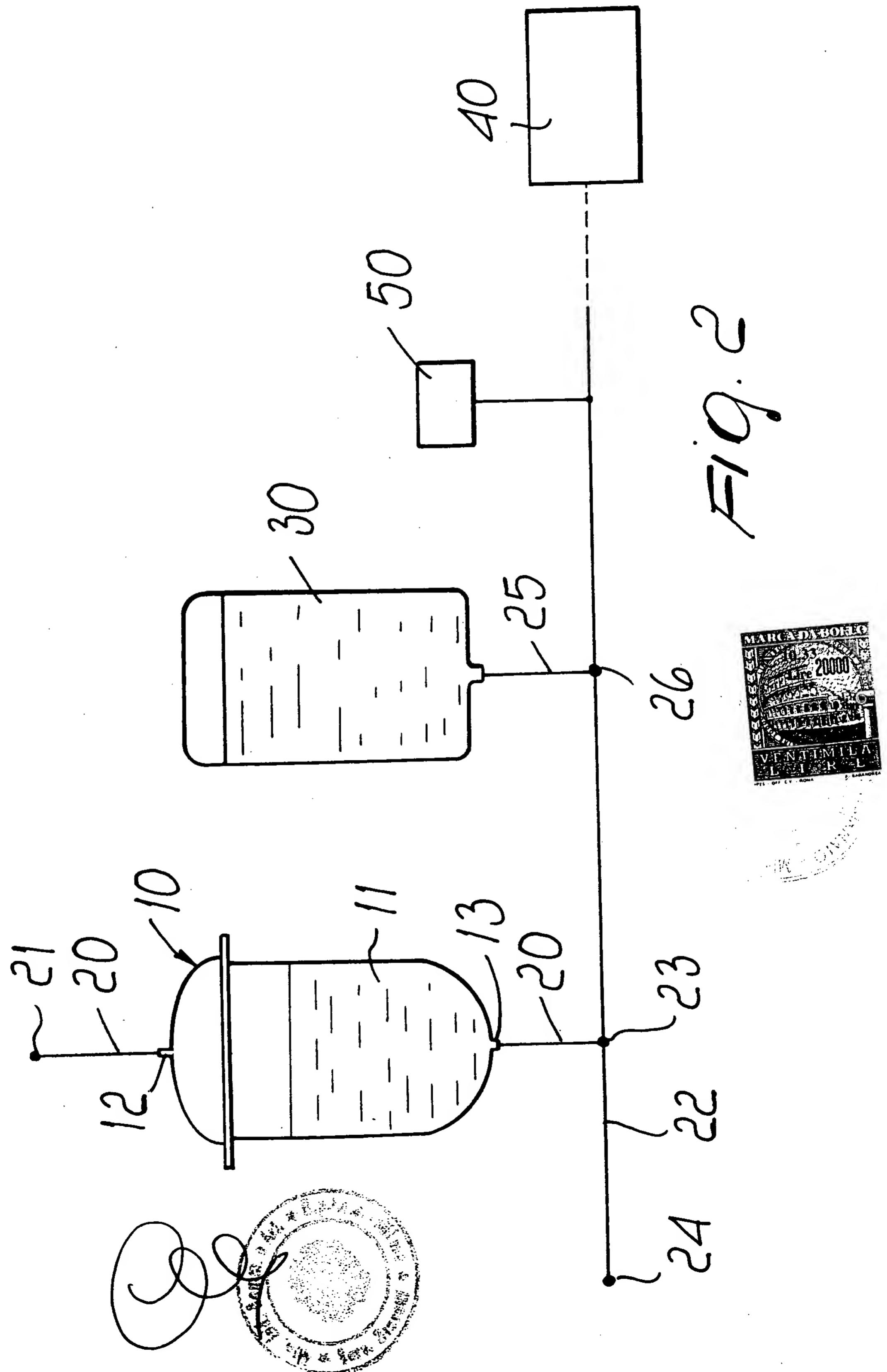




RIVENDICAZIONI

1. Cartuccia avente un ingresso sigillato apribile e un'uscita sigillata apribile, per la connessione in linea in una macchina per emodialisi per il passaggio di acqua, o una soluzione attraverso la cartuccia, la cartuccia contenendo bicarbonato di sodio in forma solida, caratterizzata dal fatto che la cartuccia comprende inoltre un acido o un'anidride acida in forma solida o biossido di carbonio gassoso.
2. Cartuccia secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido è in forma di polvere.
3. Cartuccia secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido è acido citrico.
4. Cartuccia secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido è acido tartarico o un altro acido organico.
5. Cartuccia secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, contenente almeno 0,2 g di acido, anidride acida o biossido di carbonio ogni 1000 g di bicarbonato di sodio.
6. Cartuccia secondo la rivendicazione 5, in cui la cartuccia contiene almeno 0,5 g di acido, anidride acida o biossido di carbonio ogni 1000 g di bicarbonato di sodio.
7. Procedimento per impedire il temporaneo aumento di pH in una soluzione per dialisi che viene prodotta continuamente in una macchina per emodialisi da sorgenti di componenti diversi, includente una cartuccia che contiene bicarbonato di sodio solido, il procedimento comprendendo inserire nella cartuccia un acido o un'anidride acida in forma solida, o biossido di carbonio gassoso.

MIGA 000176



1AV.1

MISS A 300 176

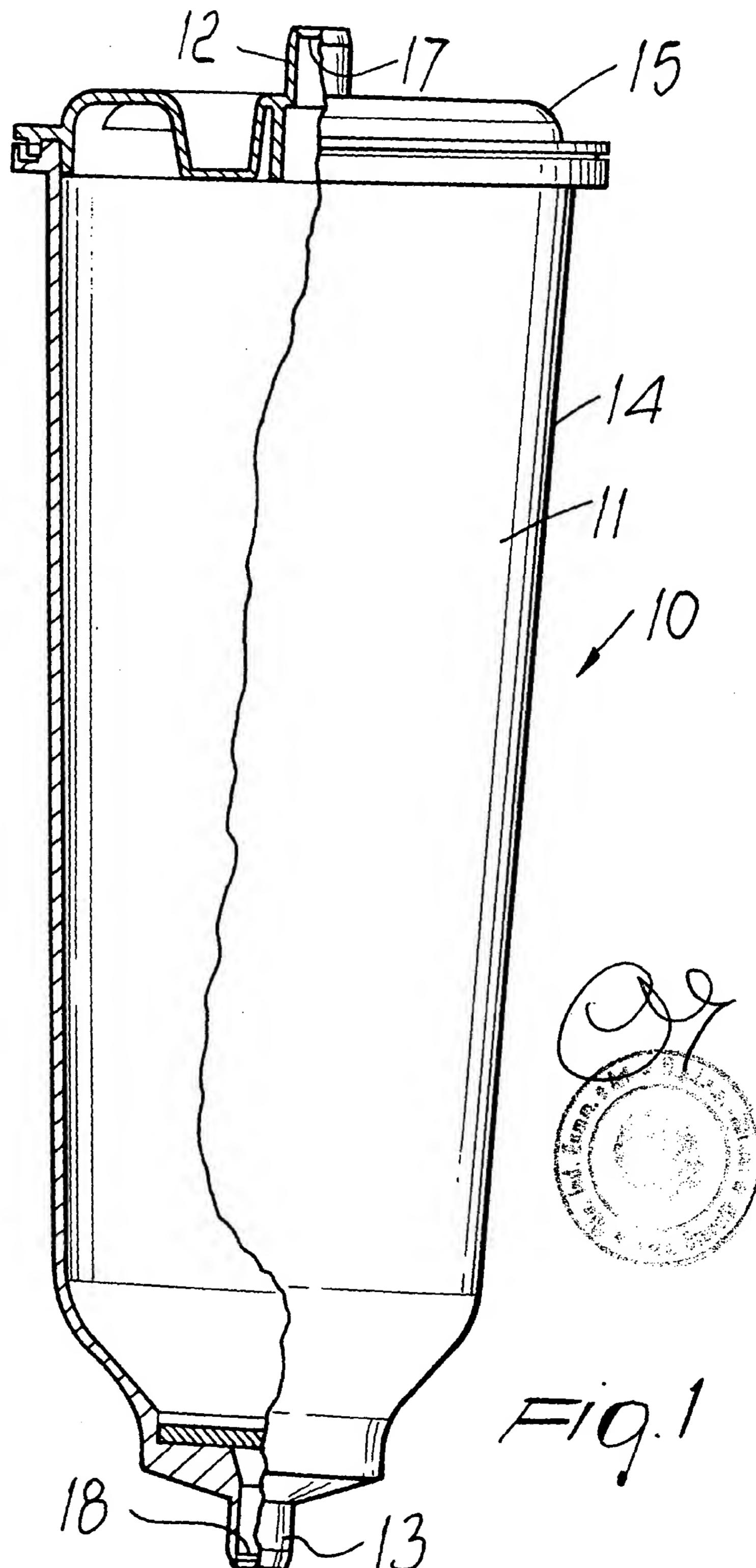


FIG. 1

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, in cui la cartuccia e il suo contenuto sono in conformità con una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6.

9. Procedimento per introdurre biossido di carbonio gassoso in una cartuccia secondo la rivendicazione 1, in cui il biossido di carbonio viene introdotto come ghiaccio secco.

Il Mandatario:

- Dr. Ing. Guido MODIANO -

